

بررسی اثر ضد قارچی مشتقات تiazول و نانو ذرات نقره در محیط آزمایشگاه

بهزاد قاسمی^۱، محسن نجمی^۲، مجتبی میرزایی^۳، آرمین مهمدی کرتالی^۴، وحید رضا
عسکری^۵

^۱ دکترای حرفه‌ای دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه زابل، زابل، ایران

^۲ استادیار، گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه زابل، زابل، ایران

^۳ دانشجوی دکترای حرفه‌ای دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه زابل، زابل، ایران

^۴ کارشناس ارشد شیمی، دانشکده شیمی، دانشگاه زابل، زابل، ایران

^۵ دانشجوی دکترای حرفه‌ای داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

اطلاعات مقاله

دریافت: ۱۳۹۴/۰۲/۰۵

پذیرش: ۱۳۹۴/۰۵/۱۹

*مؤلف مسئول

محسن نجمی

ایران، سیستان و بلوچستان، زابل،

دانشگاه زابل، دانشکده دامپزشکی،

گروه پاتوبیولوژی

تلفن: ۰۹۱۵۹۸۹۹۰۷۴

پست الکترونیک:

najimi@yahoo.com_moh

چکیده

مقدمه: با روند افزایش مقاومت دارویی در سال‌های اخیر، استفاده از ترکیبات ضد قارچی جدید گسترش بیشتری یافته است که از جمله این ترکیبات که به تازگی فعالیت ضد قارچ آن‌ها مورد توجه محققین قرار گرفته، مشتقات تiazول و نانو ذرات نقره است. در این تحقیق اثر مهاري پنج مشتق تiazول-تiazولیدن بر روی سه قارچ آسپرژیلوس نیجر، کاندیدا آلبیکنس و فوزاریوم سلولانی بررسی شده است.

روش کار: در این تحقیق ابتدا مشتقات تiazول و نانو ذرات نقره به صورت محلول تهیه گردیدند، سپس از روش انتشار در دیسک برای اندازه‌گیری قطر هاله مهار رشد و از روش براث میکرو دایلوشن برای تعیین حداقل غلظت بازدارندگی رشد (MIC) با سه بار تکرار در محیط آزمایشگاه استفاده شد.

یافته‌ها: در این مطالعه اثر مهاري بر هیچ کدام از قارچ‌ها از مشتقات ۶a-c تiazول و نانو ذرات نقره مشاهده نشد و تنها اثر مهاري مشتق شماره ۶d بر روی قارچ آسپرژیلوس نیجر با قطر هاله 16 ± 0.1 میلی‌متر و MIC ۶۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر ثبت گردید.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه مشخص شده وجود حلقه تiazول به تنهایی فاقد اثر مهاري بر روی قارچ‌ها است و اثر مهاري در مشتقات بستگی به اتصالات جانبی به این حلقه دارد که وجود اتصال اکسیژن به حلقه تiazول در مشتق شماره ۶d، اثبات این ادعا است، همچنین قطر و تعداد یون‌های آزاد در اثرگذاری نانو ذرات نقره بر قارچ‌ها نقش مهمی ایفا می‌کنند.

کلید واژه‌ها: اثر ضد قارچی، مشتقات تiazول، نانو ذرات نقره

Study of antifungal effect of thiazole derivatives and silver nanoparticles, An in vitro study

Original Article

Behzad Ghasemi¹, Mohsen Najimi^{2*}, Mojtaba Mirzai³, Armin Mohmedi-Kartalai⁴,
Vahid Reza Askari⁵

¹DVM, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zabol, Zabol, Iran

²Assistant Professor, Department of pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zabol, Zabol, Iran

³Student of DVM, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zabol, Zabol, Iran

⁴MD chemistry, Faculty of Science, University of Zabol, Zabol, Iran

⁵Student of pharmacy, Faculty pharmacy, Mashhad University of medical sciences, Mashhad, Iran

Abstract

Introduction: Along with increasing antifungal resistance in recent years, using novel antifungal compounds have been extended considerably caused researchers have been investigated new antifungal compounds. Thiazole derivatives and silver nanoparticles are chemical compounds with antifungal effects which have attracted researchers recently. In this study the inhibitory effects of four thiazole-thiazolidine derivatives were studied on *Aspergillus niger*, *Candida albicans* and *Fusarium solani*.

Methods: In this study, at first, thiazole derivatives and silver nanoparticles were prepared as a solution. Then disk diffusion three times was used for calculation of growth inhibition zone diameters and serial dilution method in microplates was used to assess minimum inhibitory concentrations (MICs) for three times in-vitro.

Results: Results showed that 6a-c thiazole derivatives and silver nanoparticles had no significant inhibitory effects on all of the fungi, but growth inhibition zone diameters and MIC were reported 16 mm and 64 µg/ml for 6d thiazole derivative on *Aspergillus niger*.

Conclusion: In this study only existing of thiazole ring don't have inhibition effects but the inhibitory effects of these compounds depend on cross linking to this ring; for example connection of oxygen to thiazole ring in 6d derivative is a proof to this claim, and also diameter and number in silver nanoparticles have important role in antifungal effect.

Keywords: Antifungal effect, thiazole derivative, silver nanoparticle

Article Info

Received: Apr. 25, 2015
Accepted: Aug. 10, 2015

***Corresponding Author:**
Mohsen Najimi
Department of
pathobiology, Faculty of
Veterinary Medicine,
University of Zabol,
Zabol, Iran

Tel: 09159899074

Email:
moh_najimi@yahoo.com

Vancouver referencing:

Ghasemi B, Najimi M, Mirzai M, Mohmedi-Kartalai A, Askari VR. Study of antifungal effect of thiazole derivatives and silver nanoparticles, An in vitro study. *Journal of Jiroft University of Medical Sciences* 2016; 2(1): 13-21.

مقدمه

قارچ شناسان برآورد می کنند که میلیون ها گونه قارچ وجود دارد که حدود ۴۰۰ گونه از آن ها عامل بیماری انسانی می باشند. عفونت ها ممکن است در نتیجه ورود ارگانیزم های خارجی از طریق آسیب بافتی یا استنشاق و یا ارگانیزم های داخلی به سبب تضعیف ایمنی بدن ایجاد شوند. محصولات قارچی ممکن است توکسیک، کارسینوژنیک یا حتی هالوسینوژنیک (توهم زا) باشند (۱). قارچ کپکی آسپرژیلوس جنس بزرگی را با بیش از ۲۰۰ گونه تشکیل می دهد که انسان به طور دائم در مواجهه با آن ها قرار دارد. تنها تعداد کمی از این گونه ها بیماری زا می باشند که از آن میان بیش از ۹۵ درصد عفونت ها به علت سه گونه آسپرژیلوس، شامل آسپرژیلوس فومیگاتوس آسپرژیلوس فلاووس و آسپرژیلوس نیجر می باشند. عفونت های آسپرژیلوسی می توانند به اشکال مختلف شامل بیماری در میزبانان با ایمنی طبیعی، عفونت در بافت های آسیب دیده میزبان و عفونت در میزبانان با ایمنی سرکوب شده، ظاهر شوند (۱). از طرفی به دلیل وجود آنزیم های تجزیه کننده در این قارچ ها، آن ها می توانند درجهی بالایی از فساد را، هنگامی که بر روی یا داخل غذا قرار دارند موجب شوند و از این رو، سلامتی انسان و حیوان را تهدید می کنند. مقاومت آسپرژیلوس به بسیاری از ضد قارچ های مورد استفاده در کلینیک، پیش آگهی نگران کننده ای را برای افراد مورد تهاجم آسپرژیلوس به همراه دارد (۲).

کاندیدایزیس یکی از مهم ترین و شایع ترین بیماری های فرصت طلب در انسان است که به صورت حاد، تحت حاد و مزمن باعث درگیری در ناخن، پوست، برنش و واژن می گردد. کاندیدا آلیکس مهترین عامل کاندیدایزیس است که باعث عفونت به دو صورت جلدی و جلدی-مخاطی به خصوص در افراد دارای نقص ایمنی، سرطانی و افراد مصرف کننده داروهای سرکوب کننده ایمنی می گردد. نیستاتین و

فلوکونازول از داروهای رایج برای درمان بیماری کاندیدایزیس هستند که استفاده گسترده آن ها باعث بروز مقاومت دارویی شده است (۳).

فوزاریوم یکی از مهم ترین پاتوژن ها است که با تولید سموم قارچی باعث تخریب محصولات کشاورزی و خسارت اقتصادی می شود، همچنین آلودگی انسان و حیوان با این قارچ گزارش شده است که متأسفانه در سال های اخیر مقاومت این قارچ به برخی از ضد قارچ های رایج مشاهده شده است (۴).

بروز مقاومت دارویی در قارچ ها نسبت به ضد قارچ های متداول و عوارض برخی داروها، باعث تمایل محققین به استفاده از داروهای ضد قارچی جدید برای درمان بیماری های قارچی شده است و از جمله ترکیباتی که در سال های اخیر مورد توجه قرار گرفته اند مشتقات تiazول هستند. تiazول های ترکیباتی با خواص گسترده هستند که قدرت مهار پاتوژن های انگلی، باکتریایی، ویروسی و قارچی را دارا هستند و در سال های اخیر استفاده از آن ها علیه بسیاری از قارچ ها مانند کاندیدا و آسپرژیلوس در شرایط آزمایشگاهی رواج پیدا کرده است که اثر مهارتی قابل توجه این مشتقات در مقایسه با داروهای ضد قارچی رایج، امید برای استفاده از این ترکیبات و جایگزینی آن ها با داروهایی که مقاومت به آن ها در قارچ ها گزارش شده است، افزایش داده است (۵). در بین فلزات طبیعی یون های نقره به علت خواص ضد میکروبی شدیدی علیه بسیاری از باکتری ها و سمیت اندک یون های آزاد آن برای سلول های پستانداران، اهمیت خاصی برای استفاده از آن به عنوان ضد عفونی کننده قائل هستند. فناوری نانو باعث افزایش توجه محققان به نانو ذرات نقره جهت مهار رشد میکروبی شده است، نانو ذرات نقره به علت ابعاد کوچکی که دارند دارای خصوصیات منحصربه فرد فیزیکی و شیمیایی هستند، این کاهش در ابعاد، باعث بالا رفتن نسبت سطح به حجم در نانو ذرات شده و در نتیجه سطح تماس با

گردید سپس این مشتقات در حلال DMSO به صورت محلول با غلظت ۴۰۹۶ میکروگرم بر میلی لیتر تهیه گردیدند (۷).

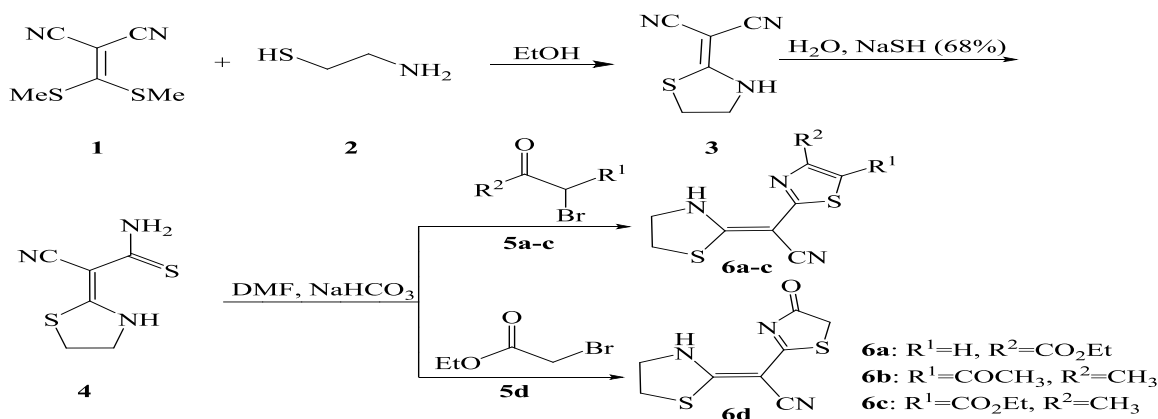
۶a: اتیل ۲- (E)-سیانور (تiazولیدین-۲-یلیدن) متیل تiazول-۴-کربوکسیلات

۶b: ۲- (E)-۲- (۵-استیل-۴-متیل تiazول-۲-یل) متیل تiazولیدین-۲-یلیدن استونیتریل

۶c: اتیل ۲- (E)-سیانور (تiazولیدین-۲-یلیدن) متیل-۴-متیل تiazول-۵-کربوکسیلات

۶d: ۲- (۲E)-۲- (۴،۵-دی هیدرو-۴-اکسوتiazول-۲-یل) ایل-۲- (تiazولیدین-۲-یلیدن) استونیتریل

تصویر ۱: مراحل سنتز مشتقات شماره ۶a-d (رفرنس شماره ۸)



گردید سپس این مشتق در حلال DMSO به صورت محلول تهیه غلظت ۴۰۹۶ میکروگرم بر میلی لیتر گردید (۸).
۹: ۲- (E)-۲- (بنزو d تiazول-۲- (۳H)-یلیدن)-۲-سیانواتان تیوآمید

تصویر ۲: مراحل سنتز مشتق شماره ۹ (رفرنس شماره ۸)

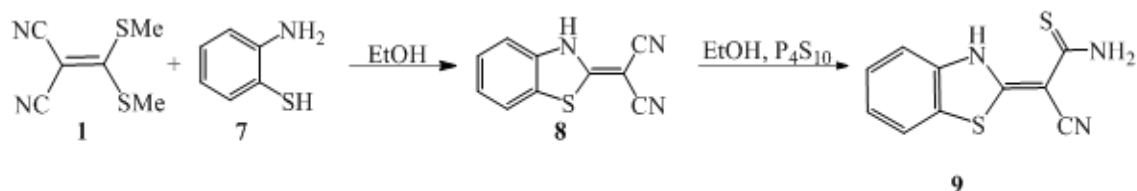
میکروارگانیزمها نیز افزایش می یابد. به همین دلیل نانو ذرات نقره دارای اثرات میکروب کشی بالاتری نسبت به توده فلز نقره هستند (۶). در این کار تحقیقی اثر مهارتی پنج مشتق تiazول و نانو ذرات نقره با قطر ۲۰-۳۰ نانومتر بر روی قارچ های آسپرژیلوس نیجر، کاندیدا آلبیکنس و فوزاریوم سولانی با دو روش اندازه گیری قطر هاله مهار رشد و MIC در شرایط آزمایشگاهی بررسی گردید.

روش کار

سنتز مشتقات

مشتقات ۶a-d طی یک فرایند سه مرحله ای سنتز شده و ساختار شیمیایی آن ها با پراش اشعه X تک بلور، ^1H NMR، ^{13}C NMR، تجزیه عنصری و طیف سنجی جرم تأیید

مشتق شماره ۹ طی یک فرایند سه مرحله ای سنتز شده و ساختار شیمیایی آن ها با پراش اشعه X تک بلور، ^1H NMR، ^{13}C NMR، تجزیه عنصری و طیف سنجی جرم تأیید

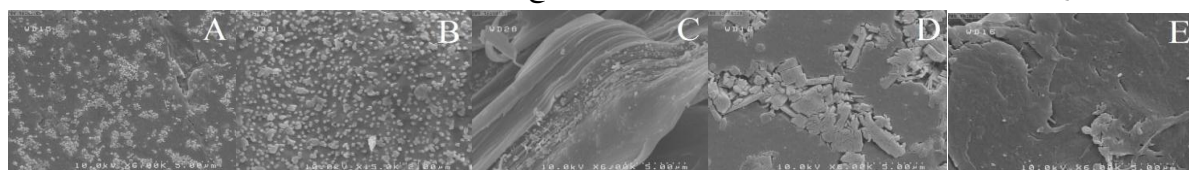


تهیه نانو ذرات نقره

انوکامپوزیت‌های Ag/PVA با استفاده از محلول نیترات نقره و بنزوئین در حضور پلی وینیل الکل سنتز شد. مقدار ۰/۴ گرم پلی وینیل الکل را در ۲۰ میلی لیتر آب مقطر حل و ۰/۳ میلی لیتر اسید استیک ۰/۳۵ مولار به آن افزوده و اجازه داده شد در دمای ۶۰ تا ۸۰ درجه سانتی گراد به مدت ۱۰ دقیقه هم زده شود تا محلول شفاف به دست آید. در ادامه نیترات نقره (۰، ۱/۵، ۲/۵، ۵ و ۱۰ درصد وزنی)، بنزوئین

(۰/۰۰۲ گرم) و دی متیل فرماید (۵ میلی لیتر) به محلول اضافه و به مدت ۱ دقیقه تحت تابش نور ماورا بنفش یک لامپ W ۱۲۰۰ قرار گرفت. در نهایت به مدت ۷۲ ساعت در آون و در دمای ۴۰-۵۰ درجه سانتی گراد خشک گردید. نانو ذرات به شکل کروی و با اندازه ۲۰-۳۰ نانومتر با غلظت‌های ۴۵ میکروگرم بر میلی لیتر تهیه گردیدند (۹)

تصویر ۳: تصاویر sem نانو ذرات نقره در غلظت‌های مختلف دارای رنج ۲۰-۳۰ نانومتر نشان می‌دهد (فرنس شماره ۹)



آماده‌سازی قارچ‌ها

قارچ‌های کاندیدا آلیکنس (PTCC ۵۰۲۷)، آسپرژیلوس نیجر (PTCC ۵۰۱۲) و فوزاریوم سولانی (PTCC ۵۲۸۴) از سازمان پژوهش‌های علمی و صنعتی ایران (IROST) تهیه گردیدند. هر قارچ در محیط سابرو دکستروز آگار حاوی کلرامفنیکل برای ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد کشت داده شد. برای تهیه سوسپانسیون قارچی به غلظت 1×10^6 آن‌ها در حجم یک میلی لیتر از PBS، ابتدا در یک میکرو تیوب یک میلی لیتری مقدار ۵۰۰ میکرو لیتر سرم فیزیولوژی استریل ریخته شد. سپس در کنار شعله و زیر هود با استفاده از یک آنس استریل مقدار کمی از مخمرهای رشد یافته روی محیط سابرو را با ملایمت از محیط کشت برداشته

شد و درون میکرو تیوب منتقل گردید. پس از مخلوط شدن مخمر در سرم فیزیولوژی با استفاده از لام ثوبار تعداد سلول‌های مخمری شمارش گردید. در صورت غلیظ بودن می‌توان از استوک اولیه سوسپانسیون رقیق‌تری تهیه نمود تا در نهایت به غلظت مورد نظر برابر 1×10^6 مخمر در حجم یک میلی لیتر از PBS رسانده شود (۱۰).

تعیین رقت مهاري رشد (MIC)

آزمایش MIC در پلیت ۹۶ گوده‌ای استریل و با روش براث میکرو دایلوژن طبق استاندارد CLSI انجام شد. ابتدا از محیط کشت سابرو دکستروز براث (مرک آلمان) ۱۰۰ میکرو لیتر به هر چاهک اضافه گردید سپس به اولین چاهک ۱۰۰ میکرو لیتر از مشتقات تiazول یا نانو ذرات نقره اضافه گردید و

بعد با مخلوط کردن، ۱۰۰ میکرو لیتر از آن را برداشته به چاهک دوم اضافه کردیم و به همین ترتیب رقت سازی در چاهک‌ها ایجاد گردید. به هر چاهک ۱۰ میکرو لیتر از سوسپانسیون قارچی اضافه گردید. بعد از ۲۴ ساعت در ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوباسیون، نتایج قرائت گردید. وجود شفافیت در هر گوده نشان‌دهنده عدم رشد قارچ و وجود کدورت در گوده حاکی از رشد قارچ بود. آخرین گوده‌ای که کدورتی را نشان ندهد به‌عنوان MIC گزارش گردید (۱۰).

یافته‌ها

با اندازه‌گیری قطر هاله مهار رشد و MIC اثر مهاري چهار مشتق تيازول-تيازولیدین و نانو ذرات نقره بر روی آسپرژیلوس نیجر، کاندیدا آلبکنس و فوزاریوم سولانی بررسی شد که نتایج نشان می‌دهد تنها مشتق ۶d بر روی قارچ آسپرژیلوس نیجر اثر مهاري دارد و اثر مهاري از مشتقات a-۶c و نانو ذرات نقره بر روی هیچ کدام از قارچ‌ها مشاهده نگردید. در این تحقیق قطر هاله مهار رشد ۱۶ میلی‌متر و MIC ۶۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر برای اثر مهاري مشتق ۶d بر روی قارچ آسپرژیلوس نیجر ثبت گردید. (جدول شماره ۱ و نمودار شماره ۴)

تعیین قطر هاله عدم رشد

برای تعیین قطر هاله عدم رشد ابتدا از منبع ذخیره تحت شرایط استریل نمونه قارچی را برداشت نموده و در محیط ساپرو دکستروز آگار به روش کشت سطحی کشت داده شد سپس دیسک‌های بلانک استاندارد (شرکت پادتن طب) به فاصله مناسب روی محیط کشت قرار داده و از مقادیر به‌دست آمده MIC برای هر مشتقات تيازول و نانو ذرات نقره توسط سمپلر در شرایط استریل ۲۰ میکرو لیتر بر روی هر دیسک اضافه گردید. تست آنتی بیوگرام با دیسک‌های آمفوتریسین B، فلوکونازول و کلوتریمازول (شرکت

جدول ۱: قطر هاله مهار رشد (mm) و MIC (g/ml μ) مشتقات تيازول و نانو ذرات نقره و قطر هاله مهار رشد (mm) ضد قارچ‌ها بر روی آسپرژیلوس نیجر، کاندیدا آلبکنس و فوزاریوم سولانی

مشتقات و نانو ذرات	آسپرژیلوس نیجر (۵۰۱۲)	کاندیدا آلبکنس (۵۰۲۷)	فوزاریوم سولانی (۵۲۸۴)
۶a	—	—	—
۶b	—	—	—
۶a	—	—	—
۶d	(mm) ۱۶±۰/۱ (۶۴ μ g/ml)		
۹	—	—	—

—	—	—	نانو ذرات نقره
17±0/1	28/2±0/5	—	آمفوتریسین B
22/5±0/4	15/4±0/3	—	فلوکونازول
10/4±0/3	4/3±0/1	34±0/2	کلوتریمازول

بحث

در این مطالعه اثر مهاري نانو ذرات که جدیداً سنتز شده است بر روی سه قارچ آسپرژیلوس نیجر، کاندیدا آلیکنس و فوزاریوم سولانی بررسی گردید که نشان داد این ذرات فاقد اثر مهاري بر همه قارچ‌های مورد آزمایش بودند. در مطالعه مشابهی با بررسی اثر مهاري نانو ذرات نقره قدرت آن‌ها را در مهار قارچ آسپرژیلوس فومیگاتوس با MIC 31/25 PPM نشان داد که قطر نانو ذرات استفاده شده در این مطالعه 10 نانومتر بوده است در حالی که ذرات استفاده شده در مطالعه ما قطر 30-20 نانومتر داشته‌اند و احتمالاً قطر کمتر ذرات باعث اثرگذاری آن‌ها بر قارچ‌ها شده است (11). در مطالعه‌ای قدرت نانو ذرات نقره در مهار قارچ‌های کاندیدا آلیکنس و کاندیدا تروپیکالیس بررسی شده است و نشان داده‌اند که اتصال carbon nanoscrolls (CNSs) به نانو ذرات نقره باعث افزایش یون‌های آزاد نقره و قدرت ضد قارچی بالاتر نانو ذرات نقره شده است و احتمال اختلاف اثر مهاري نانو ذرات در مطالعه ما با این تحقیق نیز همین افزایش یون‌های آزاد نقره است (12).

مشتقات تiazول از جمله ترکیباتی هستند که با توجه به اثرات ضد قارچی که در تحقیقات اخیر از آن‌ها دیده شده است توجه محققین را برای آزمایش و کاربردی کردن آن‌ها برای استفاده در درمان بیماری‌های قارچی به خود معطوف کرده است. البته باید گفت که بیشتر تحقیقات ضد قارچی این مشتقات بر روی دو پاتوژن مهم قارچی مانند آسپرژیلوس نیجر و کاندیدا آلیکنس متمرکز شده است (13). نتایج تحقیق ما نشان می‌دهد که از چهار مشتق استفاده شده تنها مشتق شماره

6d قابلیت مهار رشد قارچ آسپرژیلوس نیجر را داشته است و در سایر موارد هیچ گونه اثر مهاري مشاهده نگردید برای درک این تفاوت اثر، بررسی ساختار این چهار مشتق به خصوص اتصالات جانبی حلقه تiazول که باعث تفاوت ساختاری در این مشتقات شده است کمک کننده است به طوری که مشتق 6a دارای اتصالات هیدروژن و دی‌اکسید کربن اتیل، مشتق 6b دارای اتصالات متیل و منوکسید متیل، مشتق شماره 6c دارای اتصالات متیل و دی‌اکسید کربن اتیل و بالاخره در مشتق 6d که دارای اثر مهاري بوده است اکسیژن به حلقه تiazول متصل است و باعث تشکیل اکسو تiazول شده است که خواص ضد قارچی اکسو تiazول در چندین مقاله مانند تحقیق Shah و Raj که اثر مهاري مشتقات اکسو تiazول را روی دو قارچ کاندیدا آلیکنس و آسپرژیلوس فومیگاتوس نشان داد (14) یا آزمایش انجام شده توسط Ibrahim و همکاران با گزارش اثر مهاري مشتقات اکسو تiazول روی قارچ‌های آسپرژیلوس و استمفیلیوم (15)، اثبات شده است. مشتق شماره 9 دارای حلقه بنزو تiazول است که این حلقه دارای یک اتصال تیو آمید است، تیو آمید اثرات ضد باکتریایی داشته و جزء اصلی داروی پروتیو آمید (ضد مایکوباکتریوم) محسوب می‌شود (16) ولی در این مطالعه هیچ اثر مهاري ضد قارچی قابل توجهی از این مشتق مشاهده نشد.

بررسی اثر ضد قارچی مشتقات تiazول توسط Shah و همکاران با اندازه‌گیری قطر هاله مهار رشد، اثر مهاري این مشتقات را در مهار قارچ آسپرژیلوس نیجر نشان دادند به طوری که تقریباً نیمی از مشتقات قطر هاله 19-15 و نیمی دیگر قطر هاله بیشتر از 20 میلی‌متر داشتند که اثر مهاري مشتق 6d با قطر هاله مهار رشد 16 میلی‌متر مشابه با برخی از مشتقات

تیاژولیدین در تحقیق فوق دارای اتصال کونیاژولین هستند که مشتق ۶d فاقد این اتصال است و احتمالاً تفاوت اثر این مشتق با سایر مشتقات تیاژولیدین در همین اتصال باشد (۲۱). مقایسه MIC مشتق ۶d با اثر مهارى عصاره‌های الکلی گیاه سگ‌دندان خاردار بر آسپرژیلوس نیجر، قدرت مهارى بالاتر ۶d بر روی این قارچ اثبات می‌شود (۱۰). MIC ۲۵۰، ۴۳۰ و ۱۲۵۰ µg/ml برای اثر مهارى اسانس زیره سبز، کاکوتی و سیاه‌دانه روی قارچ آسپرژیلوس ثبت گردید که این مطالعه نیز قدرت ضد قارچی مشتق ۶d را در برابر این عصاره‌ها نشان می‌دهد (۲).

نتیجه گیری

با اثبات اثر ضد قارچی مشتق ۶d و قدرت مهارى آن در مقایسه با نانو ذرات نقره در شرایط آزمایشگاهی، اولین گام برای کاربردی شدن استفاده از این ضد قارچ جدید برداشته شد و پیشنهاد می‌شود در گام بعدی اثرات درمانی و سمیت این ترکیب بر حیوانات آزمایشگاهی بررسی گردد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از زحمات آقایان دکتر جعفر جلالی متخصص فارماکولوژی دانشگاه شیراز و مهندس شهریاری کارشناس بخش میکروبیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه زابل قدردانی و تشکر نمایند.

تعارض منافع

این مقاله فاقد تضاد منافع با شخص یا سازمانی است.

استفاده شده در این آزمایش است (۱۷). در مطالعه‌ای اثر مهارى قابل توجه مشتقات تیاژول و تیاژولیدین بر روی قارچ آسپرژیلوس نشان داد به‌طوری‌که اثر مهارى یکی از مشتقات مورد آزمایش که دارای ساختار اکسوتیاژول در ترکیب شیمیایی خود بود با قطر هاله مهار رشد ۶۹ میلی‌متر ثبت گردید که اختلاف زیادی با اثر مهارى مشتق ۶d دارد که احتمالاً حضور کلر (که یک ضد میکروارگانسیم قوی است) در ترکیب مشتق فوق در مقایسه با مشتق ۶d باعث ایجاد این تفاوت در میزان اثر این دو مشتق است (۱۸). اندازه‌گیری قطر هاله مهار رشد و MIC نشان داد از ۸ مشتق تیاژول تنها دو مشتق با قطر هاله مهار رشد ۱۶-۱۷ اثر مهارى بر روی قارچ کاندیدا آلیکنس داشتند که بررسی ساختار این دو مشتق وجود اتصال ایمیدازول را به حلقه تیاژول نشان می‌دهد و احتمالاً باعث اثر آن‌ها بر قارچ کاندیدا آلیکنس شده است این در حالی است که مشتقات ۶a-d استفاده شده در آزمایش ما فاقد این اتصال ایمیدازول هستند و اثری بر کاندیدا آلیکنس نداشته‌اند (۱۹). در شرایط آزمایشگاهی اندازه‌گیری MIC ۶/۲۵-۲۵ (اعداد فارسی اعشار) میکروگرم بر میلی‌لیتر برای اثر مهارى مشتقات تیاژول بر روی دو قارچ کاندیدا آلیکنس و آسپرژیلوس فلاووس ثبت گردید که وسیع‌الطیف بودن و قدرت مهارى بالاتر مشتقات این آزمایش را نسبت به مشتقات مورد مطالعه ما نشان می‌دهد (۲۰). مشتقات تیاژولیدین توانسته‌اند اثر مهارى بر آسپرژیلوس نیجر و کاندیدا آلیکنس با MIC ۱۰۰-۱۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر داشته باشند که اثر بر روی آسپرژیلوس مشابه مشتق ۶d ولی این مشتق فاقد اثر بر روی کاندیدا آلیکنس بود البته مشتقات

References

1. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA, Kubly J. Immune response to infectious diseases. Kubly immunology 2003;425-48.
2. Ownagh A, Adibhesami M. Treatment of vaginal candidiasis by ethanolic extract of propolis in rabbit. Armaghane-danesh, Journal of Yasuj University of Medical Sciences 2012; 17(2):233-242. (In Persian)
3. Ownagh A, Adibhesami M. Treatment of candida albicans cutaneous infection by ethanol extract of propolis in an experimental model. Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences & Health Services 2013; 35(2): 6-11. (In Persian)

4. Ma LJ, Geiser DM, Proctor RH, Rooney AP, Donnell KO, Trail F, et al. *Fusarium pathogenomics. Annual Review of Microbiology* 2013;67:399-416.
5. Asadi M, Khosravi-Darani K, Mortazavi SA, Hajseyed Javadi N, Azadnia E, Kiani Harchegani AA, et al. Antimicrobial effect of silver nanoparticles produced by chemical reduction on *Staphylococcus aureus* and *Escheirchia coli*. *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology* 2014; 8(4): 83-92. (In Persian)
6. Bakavoli M, Beyzaie H, Rahimizadeh M, Eshghi H, Takjoo R. Regioselective synthesis of new 2-(E)-cyano (thiazolidin-2-ylidene) thiazoles. *Molecules* 2009;14(12):4849-57.
7. Bakavoli M, Beyzaei H, Rahimizadeh M, Eshghi H. Regioselective synthesis of 2-[(E)-(benzo [d] thiazol-2 (3H)-ylidene)(cyano) methyl] thiazoles. *Heterocyclic Communications* 2011;17(3-4):151-4.
8. Mohmedi-Kartalai A, Ghaffari-Moghaddam M, Samzadeh-Kermani A, Karimi MZ, Sharifmoghadam MR, Khajeh M, et al. A rapid synthesis of silver nanoparticles using a radical initiator under UV light and evaluation of their antibacterial activities. *Russian Journal of General Chemistry* 2014;84(11):2257-61.
9. Jalali M, Aabedi D, Asghari GH, Rezai Z. Evaluation antimicrobial effect of extract of *Pycnocycla spinosa*. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences & Health Services* 2007;17(59):76-86. (In Persian)
10. Naghsh, N, Doudi M, Safaeinejad, Z. The Antifungal activity of silver nanoparticles and fluconazole on *aspergillus fumigatus*. *Medical Laboratory Journal Golstan University of Medical Sciences* 2013; 7(2): 7-12. (In Persian)
11. Li C, Wang X, Chen F, Zhang C, Zhi X, Wang K, et al The antifungal activity of graphene oxide-silver nanocomposites. *Biomaterials* 2013; 34(15): 3882-90.
12. Desai NC, Dodiya AM. Synthesis, characterization and antimicrobial screening of quinoline based quinazolinone-4-thiazolidinone heterocycles. *Arabian Journal of Chemistry* 2014;7(6):906-13.
13. Shah A, Raj D. Synthesis of some new 2'-amino-2-fluoro-5'-oxo-1'-(4-phenylthiazole-2-yl)-1', 4', 5', 6', 7', 8'-hexahydro-3, 4'-biquinoline-3'-carbonitrile derivatives and biological evaluation as antimicrobial agents. *Journal of Saudi Chemical Society* 2015;19(1):73-82.
14. Ibrahim KM, Zaky RR, Gomaa EA, El-Hady MA. Physicochemical studies and biological evaluation on (E)-3-(2-(1-(2-hydroxyphenyl) hydrazinyl)-3-oxo-N-(thiazol-2yl) propanamide complexes. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 2013;107:133-44.
15. Bartels H, Bartels R. Simple, rapid and sensitive determination of protonamide in human serum by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications* 1998;707(1):338-41.
16. Shah NK, Shah NM, Patel MP, Patel RG. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some new biquinoline derivatives containing a thiazole moiety. *Chinese Chemical Letters* 2012;23(4):454-7.
17. Bondock S, Khalifa W, Fadda AA. Synthesis and antimicrobial evaluation of some new thiazole, thiazolidinone and thiazoline derivatives starting from 1-chloro-3, 4-dihydronaphthalene-2-carboxaldehyde. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2007;42(7):948-54.
18. Juspin T, Laget M, Terme T, Azas N, Vanelle P. TDAE-assisted synthesis of new imidazo [2, 1-b] thiazole derivatives as anti-infectious agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2010;45(2):840-5.
19. Bharti SK, Nath G, Tilak R, Singh SK. Synthesis, anti-bacterial and anti-fungal activities of some novel schiff bases containing 2, 4-disubstituted thiazole ring. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2010;45(2):651-60.
20. Desai NC, Joshi VV, Rajpara KM, Vaghani HV, Satodiya HM. Facile synthesis of novel fluorine containing pyrazole based thiazole derivatives and evaluation of antimicrobial activity. *Journal of Fluorine Chemistry* 2012;142:67-78.